

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



F4

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 45/06		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/29346 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Juni 1999 (17.06.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07628 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. November 1998 (26.11.98) (30) Prioritätsdaten: 197 54 573.4 9. Dezember 1997 (09.12.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HORVÁTH, Ervin [DE/DE]; Theodor-Storm-Strasse 4, D-51373 Leverkusen (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING CEREBRAL APOPLEXY AND CRANIOCEREBRAL TRAUMA (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG VON SCHLAGANFALL UND SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA (57) Abstract The invention relates to a pharmaceutical composition comprising 5-HT _{1A} -receptor antagonists and calcium channel antagonists, and to the use of this composition for treating cerebral apoplexy and craniocerebral trauma. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend 5-HT _{1A} -Rezeptor Agonisten und Calci- umkanal-Antagonisten sowie deren Verwendung zur Behandlung von Schlaganfall (Apoplexia cerebri) und Schädel-Hirn-Trauma.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Schlaganfall und
Schädel-Hirn-Trauma

- 5 Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend wenigstens einen 5-HT_{1A}-Rezeptor Agonisten und wenigstens einen Calciumkanal-Antagonisten sowie die Verwendung dieser pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Schlaganfall (Apoplexia cerebri) und Schädel-Hirn-Trauma.
- 10 Wie in der Literatur beschrieben, besitzen die Erkrankungen Schlaganfall (Apoplexia cerebri; ischemic stroke) und Schädel-Hirn-Trauma (traumatic brain injury; TBI) bestimmte gemeinsame pathomechanistische Elemente (z.B. hypoxisch-ischämischer Zelltod). Weiterhin ist bekannt, daß durch Hypoxie-Ischämie bedingten Sauerstoff- und Energiemangel die zelluläre Ionenhomeostase zusammenbricht. Wesentliche
- 15 Konsequenz dieses Geschehens ist die anoxysche Depolarisation (AD) der neuronalen Zellmembran in den betroffenen Hirngebieten, folgend der massiven Freisetzung von verschiedenen Neurotransmittern (z.B. Glutamat, Serotonin, usw.). Dem unkontrollierten Strömen verschiedener Ionen durch die Zellmembran folgt eine drastische und pathologische Erhöhung der intracellulären Calziumkonzentration,
- 20 welche am Ende zum neuronalen Zelltod führt.

Es ist bekannt, daß 5-HT_{1A} Receptor Agonisten vom Typ der Aminomethyl-Chromane sowie bestimmte Calciumkanal-Antagonisten, insbesondere vom Typ der Dihydropyridine (welche den L-Typ Calciumkanal blockieren) neuroprotektive Eigenschaften in Tiermodellen des Schlaganfalls und Schädel-Hirn-Traumas auf-

25 weisen.

Die EP-A-0 004 650 beschreibt die Verbindung 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-isopropylester-2-methoxyethylester

30 (Nimodipin) und seine Wirkung auf cerebrale Durchblutungsstörungen, was ihren

Einsatz bei der Behandlung cerebraler Insuffizienzen, insbesondere cerebraler Durchblutungsstörungen verschiedener Provenienz ermöglicht.

5 Die EP-A-0 352 613 beschreibt substituierte Aminomethyl-Tetraline sowie deren heterocyclische Analoga, insbesondere Aminomethyl-Chromane und deren Wirkung zur Bekämpfung von Krankheiten, die durch Störungen des serotoninergen Systems, insbesondere bei Involvierung von Rezeptoren, die eine hohe Affinität zu 5-Hydroxytryptamin besitzen (5-HT_{1A}-Typ) gekennzeichnet sind.

10 Die EP-A-0 540 914 beschreibt 2-Aminomethyl-Chromane und deren Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS).

15 Die EP-A-0 749 970 beschreibt in diesem Zusammenhang Benzisothiazolyl-substituierte 2-Aminomethyl-Chromane und deren Wirksamkeit bei der Behandlung von Schädigungen infolge cerebralen Infarkten.

Die DE-OS 195 43 476 beschreibt die Verwendung von 2-Aminomethyl-Chromanen bei der Behandlung von Schädigungen in Folge Schädel-Hirn-Trauma.

20

Es war nun eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, die bei der Behandlung von Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma eine verbesserte Wirkung aufweist.

25 Diese Aufgabe wurde gelöst durch eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend wenigstens einen 5-HT_{1A}-Agonisten und wenigstens einen Calciumkanal-Antagonisten.

30 5-HT_{1A}-Agonisten im Sinne der Erfindung sind Verbindungen, die die Forskolin-stimulierte Adenylatcyclase-Aktivität an hippocampalen Zellmembranen mit einem IC₅₀-Wert von weniger als 10.000 nM, bevorzugt weniger als 1.000 nM, besonders

bevorzugt weniger als 100 nM, ganz besonders bevorzugt weniger als 10 nM inhibieren.

5 Kalziumkanalantagonisten im Sinne der Erfindung sind Verbindungen, die die KCl-induzierte Kontraktion isolierter Aortaringe des Kaninchens mit einem IC_{50} -Wert von weniger als 10.000 nM, bevorzugt weniger als 1.000 nM, besonders bevorzugt weniger als 100 nM, ganz besonders bevorzugt weniger als 10 nM inhibieren.

10 Im Rahmen der Erfindung geeignete 5-HT_{1A}-Agonisten sind beispielsweise Roxindolmesylat (Drugs of the Future, 1995, 20 (12), Seiten 1228-1232);
N4-Imidoethyl-Derivate von 1-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin (J. Med. Chem. 1995, 38, Seiten 4303-4308);
5-[3-[(2S)-(1,4-Benzodioxan-2-ylmethyl)amino]propoxy]-1,3-benzodioxol Hydrochlorid (Society for Neuroscience Abstracts 19 (1-3), Seite 1243 (1993));
15 die in der EP-A-0 648 767 offenbarten Piperidin- und Piperazin-Derivate;
(+)-R-2-Cyano-N,N-dipropyl-8-amino-6,7,8,9-tetrahydro-3H-benz(e)indol (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 271(2), 1994, Seiten 875-883);
(-)-4R-6-Acetyl-4-(di-n-propylamino)-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol (The Journal
20 of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 270 (3), 1994, Seiten 1270-1281);
die Enantiomeren von 8-Thiomethyl-2-(di-n-propylamino)tetralin (Drug Development Research, 34, 1995, Seiten 66-85);
 ω -(Tetralin-1-yl)-n-alkylamin-Derivate (J. Med. Chem. 1996, 39, Seiten 176-182);
Flesinoxan Hydrochlorid;
25 4-(2-Heteroarylethyl)-1-arylpiperazine (Arzneimittel-Forschung 47(1), 1997, Seiten 239-243);
1-[2-(2-Naphthyl)ethyl]-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin Hydrochlorid (Neuroscience, 1993, Seiten 1-13);
die im Annual Drug Report 1997 auf Seite 23 unter Referenz 240964 beschriebenen
30 Benzoxazepin-Derivate;
die im US-Patent 5,602,128 beschriebenen N-Heterocycloalkyl carboxamide;

die in der WO-97/30050 beschriebenen Heterocycl-ergolin-Derivate;

6-Methoxy-4-(di-n-propylamino)-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol Hydrochlorid
(Brain 5-HT_{1A} [HTA] receptors, Ellis Horwood und VCH Verlagsgesellschaft, 1987,
Kapitel 9);

5 die in der EP-A-0 496 222 beschriebenen Verbindungen;

4[N-(5-Methoxy-chroman-3-yl)N-propylamino]butyl-8-azaspiro-(4,5)-decan-7,9-
dion und dessen Enantiomere (The Journal of Pharmacology and Experimental
Therapeutics, 264 (2), 1993, Seiten 863-872);

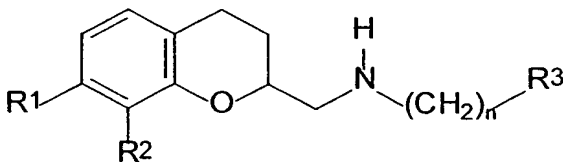
10 1-[2-(2-thenoylamino)ethyl]-4[1-(7-methoxy naphthyl)]piperzin (The Journal of
Pharmacology and Experimental Therapeutics, 262 (2), 1992, Seiten 451-463);

4-(Benzodioxan-5-yl)1-(indan-2-yl)piperazin (The Journal of Pharmacology and
Experimental Therapeutics, 268 (1), 1994, Seiten 337-352);

1-[2-(4-Fluorobenzoylamino)ethyl]-4-(7-methoxy naphthyl)piperazin Hydrochlorid
(Drug Development Research 26, 1992, Seiten 21-48).

15

Bevorzugte 5-HT_{1A}-Agonisten sind ausgewählt aus der Gruppe der 2-Aminomethyl-
Chromane, insbesondere aus der Gruppe der Verbindungen der nachfolgenden
Formel (I)



worin

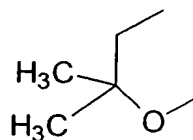
20

R¹ für Wasserstoff steht,

R² für Wasserstoff, Hydroxy, einen Carbamoyl-Rest oder einen Rest der Formel
-OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ oder -OCH₂C(CH₃)₂-Cl steht, oder

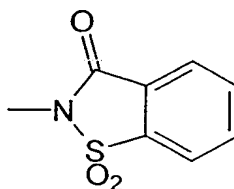
25

R¹ und R² gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

5 R^3 für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder oder den nachfolgenden, als o-Benzosulfimidyl bezeichneten Rest:



steht und n ausgewählt ist aus 1, 2, 3, 4 oder 5

sowie deren optische Isomeren und pharmazeutisch annehmbaren Salze.

10 Für den Fall, daß R^3 den Benzosulfimidyl-Rest repräsentiert, ist n vorzugsweise 4 oder 5.

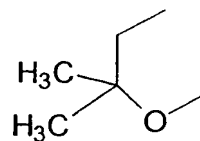
Besonders bevorzugte Aminomethyl-Chromane der Formel (I) sind dadurch gekennzeichnet, daß

15

R^1 = Wasserstoff,

R^2 = Wasserstoff, $-OCH_3$, $OCH(CH_3)_2$ oder $-OCH_2C(CH_3)_2-Cl$, oder

20 R^1 und R^2 gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

$R^3 = o\text{-Benzosulfimidyl}$ und

5 $n = 4$ ist.

Ganz besonders bevorzugte Aminomethyl-Chromane sind ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen der Formel (I), wobei

10 $R^1 = \text{Wasserstoff}$,

$R^2 = \text{Wasserstoff oder } -\text{OCH}_3$,

$R^3 = o\text{-Benzosulfimidyl}$ und

15

$n = 4$ ist;

oder

20 $R^1 = \text{Wasserstoff}$,

$R^2 = -\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$,

$R^3 = o\text{-Benzosulfimidyl}$ und

25

$n = 4$ ist;

oder

R^1 = Wasserstoff,

5 R^2 = $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$,

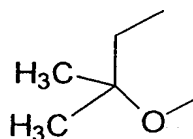
R^3 = o-Benzosulfimidyl und

$n = 4$ ist;

10

oder

R^1 und R^2 gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

15

R^3 = o-Benzosulfimidyl und $n = 4$ ist.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können die Aminomethyl-Chromane der Formel (I) auch als ihre physiologisch unbedenklichen Salze vorliegen. Physiologisch unbedenkliche Salze der substituierten 2-Aminomethyl-Chromane können

20 Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milch-

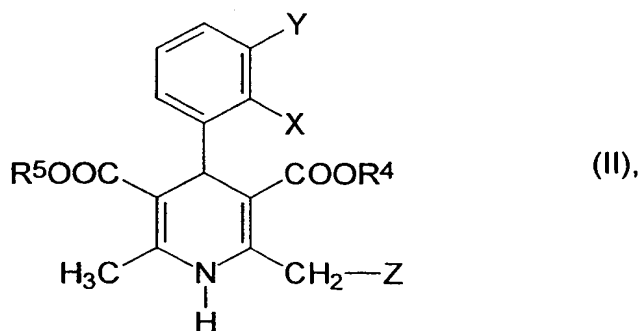
25 säure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Ferner können im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindungen der Formel (I) auch in verschiedenen stereoisomeren Formen vorliegen. In den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können die Verbindungen der Formel (I) in Form ihres Racemates oder in Form des (-)-Enantiomers oder des (+)-Enantiomers eingesetzt werden. Bevorzugt sind jedoch die (-)-Enantiomere der Verbindungen der Formel (I).

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in denen der Substituent R^2 für Wasserstoff oder Methoxy steht. Ganz besonders bevorzugt sind die (-)-Enantiomere der Verbindung der Formel (I), insbesondere für den Fall, daß der Substituent R^1 und R^2 für Wasserstoff steht, sowie jeweils deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Zur Herstellung der substituierten Aminomethyl-Chromane der Formel (I) wird auf die EP-A-0 352 613, die EP-A-0 540 914 und die EP-A-0 749 970 verwiesen.

Im Rahmen der Erfindung bevorzugt sind Calciumkanal-Antagonisten, die aus der Gruppe der Dihydropyridin-Calciumkanal-Antagonisten ausgewählt sind. Besonders bevorzugte Calciumkanal-Antagonisten sind Dihydropyridine der Formel (II)



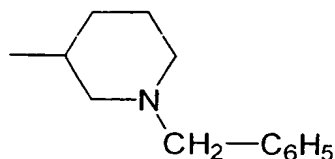
20 worin

X und Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Nitro ($-\text{NO}_2$) oder Halogen stehen, oder

X und Y gemeinsam mit dem Phenylring einen Benzoxadiazolylrest bilden,

5 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das durch Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, eine N-Benzyl-N-methyl-amino-Gruppe oder eine 4-(Diphenylmethyl)-piperazino-Gruppe substituiert sein kann, oder

für eine Gruppe der Formel



10 stehen,

und

15 Z für Wasserstoff oder für die Gruppe $\text{—OCH}_2\text{CH}_2\text{—NH}_2$ steht,

oder deren pharmazeutisch akezeptablen Salze.

20 Die Halogen-Substituenten in den Calciumkanal-Antagonisten der Formel (II) sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Iod.

25 Ferner sind bevorzugt die Calciumkanal-Antagonisten (INN) Barnidipin, Benidipin, Efonidipin, Lacidipine, Nilvadipin, Anipamil, Aranidipin, Azelnidipin, Cilnidipin, Elgodipin, Furnidipin, Iganidipin, Lemildipin, Lercanidipin, Oxodipin, Amlodipin, Clevidipin, Diperdipin, Felodipin, Isradipin, Lacidipin, Lercanidipin, Manidipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Trombodipin, Watanidipin hydrochloride und Pranidipin oder ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze, sofern sie existieren.

Die Dihydropyridine der Formel (II) und deren Herstellung ist aus der EP-A-0 004 650 und der darin zitierten weiteren Literatur bekannt, auf die hiermit Bezug genommen wird.

5

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind die Dihydropyridine der allgemeinen Formel (II), in welcher

X und Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Nitro oder Chlor stehen,

10

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das durch Methoxy substituiert sein kann und

15 Z für Wasserstoff steht.

Ganz besonders bevorzugt ist (RS)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-isopropylester-2-methoxyethylester (INN: Nimodipin), in welcher in obiger Formel (II) X = H, Y = -NO₂, Z = H, R⁴ = Isopropyl und R⁵ = Methoxyethyl ist.

20

Ganz besonders bevorzugt im Rahmen der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend das (-)-Enantiomer der Verbindung (I), in der R¹ und R² Wasserstoff ist R³ = o-Benzosulfimidyl und n = 4 und Nimodipin als Verbindung der Formel (II).

25

Die 5-HT_{1A}-Agonisten, insbesondere die Aminomethyl-Chromane der allgemeinen Formel (I) und Calciumkanal-Antagonisten, insbesondere der allgemeinen Formel (II) zeigen in beiden Tiermodellen, dem permanenten fokalen cerebralen Ischämie-Modell der Ratte (middle cerebral artery occlusion; MCA-O Modell) und dem akuten subduralen Hämatom der Ratte (SDH Modell) gute neuroprotektive Wirkung.

30

Die Wirkung der Calciumkanal-Antagonisten, insbesondere der allgemeinen Formel (II), beschränkt sich auf das Rattenmodell des subduralen Hämatoms (SDH); im Modell der permanenten fokalen cerebralen Ischämie (MCA-O) zeigten diese Substanzen nur eine schwache Wirkung. Die erfindungsgemäße Kombination beider Substanzen ergab überraschenderweise eine synergistische Neuroprotektion im Modell der permanenten fokalen cerebralen Ischämie (MCA-O; Bederson et al., Stroke 1986, 17, 472).

Die Kombination von 5-HT_{1A}-Agonisten mit Calciumkanal-Antagonisten, insbesondere der Verbindungen der Formeln (I) und (II) bewirken bei einer nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma erfolgenden therapeutischen Behandlung eine deutliche Aufhebung des Absterbens von Neuronen und Gliazellen im Hirngewebe.

Die Behandlung von Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma mit der Kombination aus 5-HT_{1A}-Agonisten und Calciumkanal-Antagonisten und insbesondere der Wirkstoffe der allgemeinen Formeln (I) und (II) stellt ein neues Behandlungsprinzip dar. Die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination kann dementsprechend zur Behandlung von Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma verwendet werden, bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma.

Die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination kann in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspension und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Wirkstoffkombination jeweils in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

30

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als
5 Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe erwähnt seien beispielsweise Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z.B. natürliche
10 Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat,
15 Talkum, Stearinsäure und Natriumsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie
20 Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen
25 mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden. Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft ferner ein Kit umfassend in getrennter Form eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend den 5-HT_{1A}-Agonisten, wie oben beschrieben
30 und eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend den Calciumkanal-Anta-

gonisten wie oben beschrieben. Die Zurverfügungstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Form ihrer getrennten Komponenten kann insbesondere dann von Interesse sein, wenn die Wirkstoffe oder ihre Lösungen nicht miteinander kompatibel sind und dementsprechend getrennt aufbewahrt und/oder verabreicht werden.

Im allgemeinen hat es sich bei intravenöser Applikation als vorteilhaft erwiesen, den 5-HT_{1A}-Agonisten in Mengen von etwa 0,001 µg/kg/h bis 1 mg/kg/h (µg oder mg pro kg Körpergewicht pro Stunde), vorzugsweise etwa 0,01 µg/kg/h bis 0,1 mg/kg/h und den Calciumkanal-Antagonisten in Mengen von etwa 0,1 µg/kg/h bis 10 mg/kg/h, vorzugsweise 1 µg/kg/h bis 5 mg/kg/h zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Die Verabreichung kann jeweils in Form von Einzelgaben erfolgen.

Bei oraler Applikation beträgt die Tagesdosis des 5-HT_{1A}-Agonisten 0,001 bis 10 mg/kg vorzugsweise 0,01 bis 1 mg/kg, die des Calciumkanal-Antagonisten 0,001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,01 bis 10 mg/kg.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Erfindung wird anhand des nachfolgenden Beispiels näher erläutert.

Beispiel:**I. Inhibition der Forskolin-stimulierten Adenylatcyclase-Aktivität an hippocampalen Zellmembranen durch 5-HT_{1A}-Agonisten**

- 5 5-HT_{1A} Rezeptor gekoppelte Adenylatcyclase-Aktivität wurde an hippocampalen Zellmembranen der Ratte mit der Methodik von De Vivo und Maayani (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1986, 238, 248-253.) gemessen.
- 10 Der Hippocampus wurde in 25 Volumen 0,3 M Sucroslösung (ergänzt mit 1mM EGTA, 5 mM EDTA, 5 mM Dithiothreitol und 20 mM Tris-HCl; pH 7,4 bei 25°C) in einem motorgetriebenen Potter-Elvehjem-Homogenisator zerkleinert. Das Homogenat wurde 10 min lang bei 1.000 g abzentrifugiert, danach der Überstand 10 min bei 39.000 g nochmals zentrifugiert. Das Pellet wurde im Homogenisationspuffer
- 15 aufgenommen. Aliquots mit einem Proteingehalt von 1 mg/ml (gemessen nach Bradford Anal. Biochem. 1976, 72, 248-254.) wurden bei -140°C bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt. Vor dem Assay wurde das aufgetaute Homogenat mit dem Potter-Elvehjem-Homogenisator nochmals homogenisiert. 50 µl Homogenat (mit ca. 50 µg Proteingehalt) wurden der vorgewärmten (5 min bei 30°C) Inkubations-
- 20 Mischung (100 mM NaCl, 2mM Magnesium Acetate 0,2 mM ATP, 1 mM cAMP, 0,01 mM GTP, 0,01 mM Forskolin, 80 mM Tris-HCl, 5 mM Creatine Phosphate, 0,8 U/µl Creatine Phosphokinase, 0,01 mM IBMX, 1 - 2 µCi α-[³²P]ATP) zupipettiert und so die Inkubation (10 min bei 30°C) gestartet.
- 25 Zur Messung der Adenylatcyclase-Aktivität wurde die Menge des gebildeten [³²P]cAMP nach Salomon (Adv. Cyclic Nucleotide Res. 1979, 10, 35-55.) bestimmt.
- Beispielsweise inhibiert das (-)-Enantiomere der Verbindung der Formel (I) mit R¹ = R² = H, R³ = o-Benzosulfimidyl und n = 4 die Forskolin-stimulierte Adenylatcyclase
- 30 Aktivität an Hippocampusmembranen der Ratte mit einem IC₅₀-Wert von 1,6 nM.

II. Inhibition der KCl-induzierten Kontraktion isolierter Aortaringe des Kaninchens durch Kalziumkanalantagonisten

Im Allgemeinen heben Kalziumkanalantagonisten die KCl-induzierte Kontraktion isolierter Aortaringe des Kaninchens auf (vgl. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1992, 42, 795-797; J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953, 108, 129-143.).

Kaninchen beiderlei Geschlechts werden schmerzlos betäubt und entblutet. Der thorakale Teil der Aorta descendens wird ohne Verletzung der Endothelschicht freipräpariert und auf ca. 2 mm breite spiralenförmige Streifensegmente geschnitten und einzeln unter einer Anfangsbelastung von ca. 2 g in 10ml Carbogen-begaste Krebs-Bicarbonat-Pufferlösung (37°C) verbracht.

Kontraktionen werden isometrisch erfaßt und ausgewertet.

Die funktionelle Integrität des Endotheliums wird durch Noradrenalin (1×10^{-8} mol/l) induzierte Kontraktionen und durch Acetylcholin (1×10^{-8} - 1×10^{-5} mol/l) hervorgerufene Relaxation getestet. Nach einer Auswasch- und Ruhephase sowie Erreichen eines stabilen Basalwertes (ca. nach 2 Stunden) wird mit Zugabe von 0,25 ml KCl, bei einer Endkonzentration von 1×10^{-2} mol/l eine submaximale (60-80%) Kontraktion der Aortastreifen ausgelöst. Die Testsubstanz wird während der Plateauphase der KCl induzierten Kontraktion in die Bäder appliziert (in steigender Dosierungen: 1×10^{-12} - 1×10^{-5} mol/l Endkonzentration) und die Wirkung auf den kontrahierten Gefäßstreifen gemessen.

Individuelle EC_{50} -Werte für jeden Aortastreifen werden durch die lineare Regression aus der Auftragung des Prozentsatzes der Substanz-induzierten Relaxation gegen den Logarithmus der Dosierungen dieser Testsubstanz berechnet. Aus diesem wird der Mittelwert \pm Standardabweichung des EC_{50} -Wertes ermittelt.

Der Kalziumkanal Antagonist Nifedipin inhibiert beispielsweise die KCl-induzierte Kontraktion der Kaninchen-Aortenringe mit einem EC_{50} -Wert von $3,58 \pm 1,67$ nM. Unter vergleichbarer Versuchsanordnung ist der EC_{50} -Wert für Nimodipin 2,9 - 4,3 nM.

5

III. Bestimmung der Neuroprotektion im Rattenmodell des subduralen Hämatoms (SDH)

Dieses Modell ist in Neurosurg. 1990, 27, 433-9 beschrieben.

10

Unter Isofluran Anästhesie wird die Kopfhaut entlang der Saggitalnaht geöffnet. Über dem motorischen Cortex wird der Schädelknochen punktförmig durchbohrt, die darunterliegende Hirnhaut eröffnet und ein vorangefertigter spezieller Plastikkatheter eingeführt. Dieser Katheter wird mit Gewebekleber an der Schädeldecke befestigt. Aus der Schwanzvene entnommenes Eigenblut (200 ul) wird über eine Kanüle durch den fixierten Plastikkatheter unter die Hirnhaut injiziert. Nach Verschuß des Katheters werden die Tiere in ihren Heimkäfig zurückgesetzt.

15

20

Im Verlauf der folgenden Stunden entwickelt sich unterhalb des Hämatoms ein Infarkt, dessen Ausdehnung histologisch quantifiziert wird. Die Bestimmung der Infarktgröße erfolgt wie beim Modellb der Permanenten Focalen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) beschrieben.

25

Die Tiere wurden im allgemeinen direkt nach der chirurgischen Induktion des Hämatoms oder zu verschiedenen Zeitpunkten danach behandelt. Die Substanzapplikation könnte erfolgen nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p. usw).

IV. Bestimmung der Neuroprotektion im Rattenmodell der permanenten fokalen cerebralen Ischämie (MCA-O)

1. Permanenter Verschuß der Arteria cerebri media bei der Ratte

5

Unter allgemeiner Narkose (Isofluran) wird in der Mitte zwischen Auge und Ohr ein Hautschnitt gelegt und unter Durchtrennung der darunterliegenden Muskelpartien ein Zugang zum Schädel im Bereich des Foramen ovale geschaffen. Etwa 1 mm rostradorsal dieser Öffnung wird der Schädelkalotte durchgebohrt, die darunterliegenden Hirnhäute eröffnet, und durch Elektrokoagulation die Arteria cerebri media und deren Nebenäste permanent verschlossen. Daraufhin wird die Kaumuskulatur in ihre ursprüngliche Lage gebracht. Die Muskel- und Hautwunde wird chirurgisch verschlossen und versorgt. Nach dem Aufwachen aus der Narkose werden die Tiere in ihren Heimkäfig zurückgesetzt. Im Verlauf der folgenden Stunden entwickelt sich im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media ein Infarkt, dessen Ausdehnung histologisch quantifiziert wird.

15

2. Quantifizierung der Infarktgröße

Nach 7 Tagen Überlebenszeit werden die Tiere getötet, das Gehirn entnommen und in auf -30°C gekühltem 2-Methylbutan eingefroren. Mit Hilfe eines Kryostatmikrotoms werden 20 µm dicke Schnitte in 500 µm Abstand im Infarktbereich hergestellt. Nach der Cresylechtviolett-Färbung der fixierten Gehirnschnitte ist das Infarktgebiet vom nicht betroffenen Gewebe deutlich zu unterscheiden. Das Volumen des geschädigten kortikalen (subkortikalen) Hirngewebe (Infarkt) wird durch planimetrische Messung der Infarktoberfläche/Schnitt unter Berücksichtigung von Schnittzahl- und Abstand mit Hilfe eines computerisierten Bildanalyse-Systems berechnet.

25

3. Arzneistoffbehandlung

Die Tiere wurden direkt nach dem chirurgischen Verschuß der Arteria cerebri media behandelt. Beide Wirkstoffe wurden in deren Placebolösung aufgenommen und in einem Volumen von insgesamt 4 ml/kg Körpergewicht/Stunde als i.v. Infusion über 4 Stunden allein oder in Kombination infundiert. Dosierung des Aminomethyl-chroman beträgt 0,0001 mg/kg Körpergewicht/Stunde des Calciumkanal-Antagonisten 0,003 mg/kg Körpergewicht/Stunde.

Das Ergebnis der Untersuchung ist beispielhaft in der nachfolgenden Tabelle gezeigt.

Tabelle

Wirkstoff	Dosierung	Infarktvolumen im cerebralen Cortex (Mittelwert \pm S.E.M; mm ³)
Placebo	4 ml/kg/Std	146,69 \pm 6,77
5-HT _{1A} -Agonist*	0,0001 mg/kg/Std	104,79 \pm 7,63
Nimodipin	0,003 mg/kg/Std	120,87 \pm 8,79
5-HT _{1A} -Agonist* + Nimodipin	0,0001 mg/kg/Std + 0,003 mg/kg/Std	70,69 \pm 13,73**

* (-)-Enantiomeres der Verbindung der Formel (I) mit R¹ = R² = H, R³ = o-Benzo-sulfimidyl und n = 4

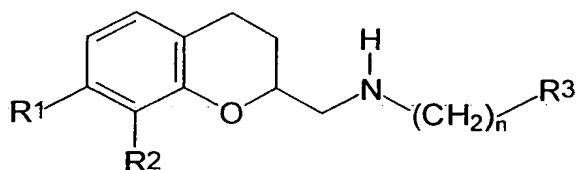
** = p \leq 0.005 (LSD-Test)

Patentansprüche:

1. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend wenigstens einen 5-HT_{1A}-Agonisten und wenigstens einen Calciumkanal-Antagonisten.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der 5-HT_{1A}-Agonist ausgewählt ist aus der Gruppe der Aminomethyl-Chromane.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminomethyl-Chromane ausgewählt sind aus der Gruppe der Verbindungen der nachfolgenden Formel (I)

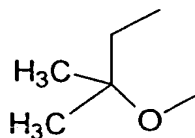


worin

R¹ für Wasserstoff steht,

R² für Wasserstoff, Hydroxy, einen Carbamoyl-Rest oder einen Rest der Formel -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ oder -OCH₂C(CH₃)₂-Cl steht, oder

R¹ und R² gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

R^3 für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder o-Benzosulfimidyl steht und n ausgewählt ist aus 1, 2, 3, 4 oder 5

5

sowie deren optische Isomeren und pharmazeutisch annehmbaren Salze.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Aminomethyl-Chroman eine Verbindung ist, worin

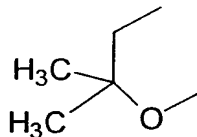
10

R^1 = Wasserstoff,

R^2 = Wasserstoff, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, oder $-OCH_2C(CH_3)_2-Cl$,

15

oder R^1 und R^2 zusammen einen Rest der Formel



bilden,

R^3 = o-Benzosulfimidyl und

20

n = 4 ist.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Aminomethyl-Chroman ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindung, worin

25

R^1 = Wasserstoff und R^2 = Wasserstoff oder $-OCH_3$ ist;

oder

$R^1 = \text{Wasserstoff}$ und $R^2 = -\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ist;

5

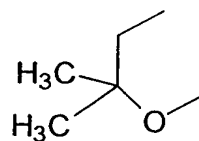
oder

$R^1 = \text{Wasserstoff}$ und $R^2 = -\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$;

oder

10

R^1 und R^2 gemeinsam einen Rest der Formel



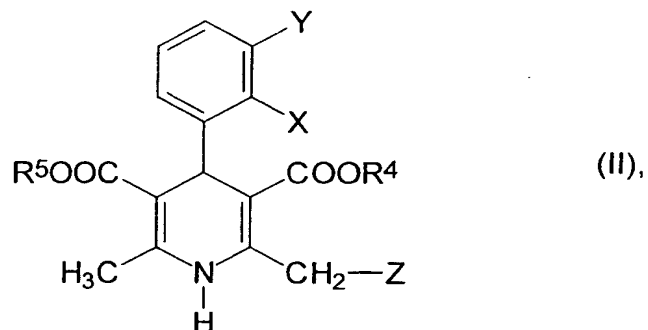
bilden.

15

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Aminomethyl-Chroman die (-)-Enantiomer-Konfiguration aufweist.

20

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Calciumkanal-Antagonist ausgewählt ist aus der Gruppe der Dihydropyridin-Calciumkanal-Antagonisten.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Calciumkanal-Antagonist ein Dihydropyridin der nachfolgenden Formel (II)



ist, worin

X und Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Nitro (-NO₂) oder Halogen stehen, oder

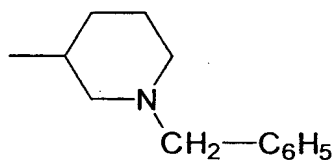
5

X und Y gemeinsam mit dem Phenylring einen Benzoxadiazolylrest bilden,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das durch Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, eine N-Benzyl-N-methyl-amino-Gruppe oder eine 4-(Diphenylmethyl)-piperazino-Gruppe substituiert sein kann, oder

10

für eine Gruppe der Formel



15

stehen,

und

Z für Wasserstoff oder für die Gruppe -O-CH₂CH₂-NH₂ steht,

20

oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salze.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß im Dihydropyridin der Formel (II)

5

X und Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Nitro oder Chlor stehen,

10

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das durch Methoxy substituiert sein kann und

Z für Wasserstoff steht.

- 15 10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß im Dihydropyridin der Formel (II)

$X = H$, $Y = NO_2$, $Z = H$, $R^4 = \text{Isopropyl}$ und $R^5 = \text{Methoxyethyl}$ ist.

- 20 11. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schlaganfall (Apoplexia cerebri) und Schädel-Hirn-Trauma.

- 25 12. Kit umfassend in getrennter Form eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend den 5-HT_{1A}-Agonisten wie in einem oder mehreren der Patentansprüche 1 bis 6 definiert und eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend den Calciumkanal-Antagonisten wie in einem oder mehreren der Patentansprüche 7 bis 10 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/07628

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A.TAZI ET AL.: "Potentiation of behavioural effects of a calcium channel antagonist, nifedipine, by ipsapirone" BEHAVIOURAL PHARMACOLOGY, vol. 3, no. 3, 1992, pages 269-273, XP002099065 see page 270, left-hand column, paragraph 4	12
Y	see abstract	1-10
Y	DE 41 35 474 A (BAYER AG) 29 April 1993 cited in the application see claims 1-9 see page 11, line 2	1-10
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 1999

Date of mailing of the international search report

22/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tzschoppe, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/EP 98/07628

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 352 613 A (BAYER AG) 31 January 1990 cited in the application see page 30, line 15 - line 22 see claims 1-15 ---	1-10
Y	EP 0 749 970 A (BAYER AG) 27 December 1996 cited in the application see page 10, line 52 - line 58 see claims 1-10 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

I. National Application No

PCT/EP 98/07628

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4135474 A	29-04-1993	AU 2626492 A	29-04-1993
		CA 2081300 A	29-04-1993
		EP 0540914 A	12-05-1993
		FI 924847 A	29-04-1993
		JP 5194473 A	03-08-1993
		MX 9205681 A	01-04-1993
		US 5468882 A	21-11-1995
		US 5318988 A	07-06-1994
		ZA 9208291 A	06-05-1993
EP 0352613 A	31-01-1990	DE 3901814 A	01-02-1990
		AT 104668 T	15-05-1994
		AU 627478 B	27-08-1992
		AU 3898989 A	01-02-1990
		CN 1039809 A,B	21-02-1990
		DD 287500 A	28-02-1990
		DE 58907493 D	26-05-1994
		DK 371389 A	29-01-1990
		ES 2052829 T	16-07-1994
		FI 893571 A,B,	29-01-1990
		HK 38695 A	24-03-1995
		HU 211160 B	30-10-1995
		IE 62704 B	22-02-1995
		IL 91126 A	30-03-1995
		JP 2096552 A	09-04-1990
		NO 177144 B	18-04-1995
		PT 91299 A,B	08-02-1990
		SG 12595 G	16-06-1995
		US 5506246 A	09-04-1996
		US 5137901 A	11-08-1992
		US 5585392 A	17-12-1996
		US 5300523 A	05-04-1994
EP 0749970 A	27-12-1996	DE 19522088 A	02-01-1997
		AU 5593896 A	09-01-1997
		CA 2179205 A	20-12-1996
		CN 1143079 A	19-02-1997
		HU 9601680 A	28-07-1998
		JP 9003068 A	07-01-1997
		NO 962579 A	20-12-1996
		NZ 286824 A	26-08-1998
		SG 47153 A	20-03-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07628

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K45/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	A.TAZI ET AL.: "Potentiation of behavioural effects of a calcium channel antagonist, nifedipine, by ipsapirone" BEHAVIOURAL PHARMACOLOGY, Bd. 3, Nr. 3, 1992, Seiten 269-273, XP002099065	12
Y	siehe Seite 270, linke Spalte, Absatz 4 siehe Zusammenfassung	1-10
Y	DE 41 35 474 A (BAYER AG) 29. April 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-9 siehe Seite 11, Zeile 2	1-10
Y	EP 0 352 613 A (BAYER AG) 31. Januar 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 30, Zeile 15 - Zeile 22 siehe Ansprüche 1-15	1-10
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. April 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/04/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tzschoppe, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/07628

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>EP 0 749 970 A (BAYER AG) 27. Dezember 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 10, Zeile 52 - Zeile 58 siehe Ansprüche 1-10 -----</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

I. Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07628

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4135474 A	29-04-1993	AU 2626492 A	29-04-1993
		CA 2081300 A	29-04-1993
		EP 0540914 A	12-05-1993
		FI 924847 A	29-04-1993
		JP 5194473 A	03-08-1993
		MX 9205681 A	01-04-1993
		US 5468882 A	21-11-1995
		US 5318988 A	07-06-1994
		ZA 9208291 A	06-05-1993
EP 0352613 A	31-01-1990	DE 3901814 A	01-02-1990
		AT 104668 T	15-05-1994
		AU 627478 B	27-08-1992
		AU 3898989 A	01-02-1990
		CN 1039809 A,B	21-02-1990
		DD 287500 A	28-02-1990
		DE 58907493 D	26-05-1994
		DK 371389 A	29-01-1990
		ES 2052829 T	16-07-1994
		FI 893571 A,B,	29-01-1990
		HK 38695 A	24-03-1995
		HU 211160 B	30-10-1995
		IE 62704 B	22-02-1995
		IL 91126 A	30-03-1995
		JP 2096552 A	09-04-1990
		NO 177144 B	18-04-1995
		PT 91299 A,B	08-02-1990
		SG 12595 G	16-06-1995
		US 5506246 A	09-04-1996
		US 5137901 A	11-08-1992
		US 5585392 A	17-12-1996
		US 5300523 A	05-04-1994
EP 0749970 A	27-12-1996	DE 19522088 A	02-01-1997
		AU 5593896 A	09-01-1997
		CA 2179205 A	20-12-1996
		CN 1143079 A	19-02-1997
		HU 9601680 A	28-07-1998
		JP 9003068 A	07-01-1997
		NO 962579 A	20-12-1996
		NZ 286824 A	26-08-1998
		SG 47153 A	20-03-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)